

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß von Etacrynsäure auf den
Elektrolyt- und Wassertransport
im menschlichen Jejunum

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Regina Trapp
aus Ingelheim

Mainz 1982

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluß von Etacrynsäure auf den
Elektrolyt- und Wassertransport
im menschlichen Jejunum

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Regina Trapp
aus Ingelheim

Mainz 1982



Dekan: Professor Dr. med. K. H. Bäßler

1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Ewe

2. Gutachter: Professor Dr. med. R. Wanitschke

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Eigenschaften des Diuretikums Etacrynsäure	1
1.2. Problemstellung und Abgrenzung	1
2. Material und Methoden	2
2.1. Material	2
2.1.1. Versuchspersonen	2
2.1.2. Perfusionssonde	3
2.1.3. Pumpe	4
2.1.4. Perfusionslösungen	4
2.2. Methoden	5
2.2.1. Versuchsablauf	5
2.2.2. Chemisch-analytische Methoden	7
2.2.3. Berechnungen	8
2.2.4. Statistische Methoden	9
3. Ergebnisse	9
3.1. Wirkung von Etacrynsäure auf Nettowasserbewegung und Nettotransport der Elektrolyte Na^+ , Cl^- und K^+	9
3.1.1. Nettowasserbewegung	10
3.1.2. Nettotransport von Na^+	11
3.1.3. Nettotransport von Cl^-	11
3.1.4. Nettotransport von K^+	11
3.2. Resorption der Etacrynsäure aus dem perfundierten Jejunumsegment	12
3.3. Subjektive somatische Erscheinungen bei den Probanden	12
4. Diskussion	13
4.1. Perfusionsmethode	13
4.1.1. Merkmale und Störfaktoren	13
4.1.2. PEG als Indikator für Volumenverschiebungen	15
4.2. Ergebnisse	16
4.2.1. Resorption der Etacrynsäure	16
4.2.2. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	17

5. Zusammenfassung

20

6. Anhang

Tabellen

22

Abbildungen

27

Literaturverzeichnis

34

Abkürzungsverzeichnis

40

1. Einleitung

1.1. Eigenschaften des Diuretikums Etacrynsäure

Etacrynsäure*, ein seit annähernd zwanzig Jahren im Handel befindliches Diuretikum (Warenzeichen "Hydro-medin"), zählt auf Grund des schnellen Wirkungseintritts mit intensiv einsetzender Diurese zu den stark wirksamen Diuretika [31, 33]. Durch Hemmung entsprechender Elektrolytresorptionsvorgänge, insbesondere im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife, aber auch in geringerem Maße in anderen Abschnitten des Nephrons, werden mit einem plasmaisotonen Harn erhebliche Mengen an Natrium-, Kalium-, Chlorid-, Calcium- und Magnesiumionen ausgeschieden und dabei Harnflüsse bis zu 30 - 40 ml/min bei mittleren therapeutischen Dosen erreicht [5, 13, 28, 31, 33].

1.2. Problemstellung und Abgrenzung

Neben den unter Diuretikatherapie üblicherweise zu erwartenden unerwünschten Wirkungen, die aus Hämokonzentration, Hypovolämie und Elektrolytverschiebungen resultieren, konnten besonders bei Patienten, die Etacrynsäure über einen längeren Zeitraum und in vergleichsweise höherer Dosierung erhielten, in einigen Fällen Diarrhoen beobachtet werden [7, 36, 37]. Die Vermutung einer ähnlich gestalteten Einflußnahme von Etacrynsäure auf die resorptive Funktion einer Epithelzelle - sei es ein Darm- oder ein Nierentubulusepithel - mit nachfolgend am Gesamtorganismus zu beobachtender Diarrhoe bzw. Diurese spiegelt sich in den zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wider, die sich mit der biochemischen Wirkungsweise der Etacrynsäure und ihrem Eingreifen in Elektrolyttransportmechanismen befaßten [4, 8, 19, 53, 63] und an verschiedenen Organen eine Hemmung von Elektrolyt- und Wasser-

* 2,3-Dichlor-4-(2-methylen-butryl)-phenoxy-essigsäure

absorptionsvorgängen bzw. gesteigerte Sekretionsleistungen demonstrierten [52, 66], wie etwa Binder [6] und Chez [12] an Dünndarmpräparaten von Säugtieren. Die bisherigen Erkenntnisse entstammen jedoch im wesentlichen tierexperimentellen Arbeiten.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der Einflußnahme von Etacrynsäure auf Wasser- und Elektrolytbewegungen im menschlichen Jejunum darmgesunder Probanden, wobei eine spezielle Sonden-technik es ermöglichte, nach exakt definierter Sondenplatzierung ein 30 cm langes Jejunumsegment mit einer Etacrynsäure enthaltenden Lösung zu perfundieren und aus entnommenen Dünndarmflüssigkeitsproben die Nettobewegungen von Wasser und den für die Regulation von zahlreichen physiologischen Vorgängen - wie etwa Flüssigkeitshaushalt, Säure-Basen-Gleichgewicht, neuromuskuläre Erregbarkeit - wichtigen Elektrolyten Na^+ , Cl^- und K^+ zu berechnen. Hierbei wurden Wirkungsmechanismen und Metabolisierungswege der Etacrynsäure nicht untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Versuchspersonen

Das Probandenkollektiv setzte sich aus drei weiblichen und drei männlichen Studenten im Alter von 24 bis 27 Jahren zusammen, die bei Versuchsbeginn nüchtern waren.

2.1.2. Perfusionssonde

Es wurde eine nach Ewe. [23] modifizierte Spezialsonde für intestinale Resorptionsuntersuchungen aus fünf Polyvinylschläuchen mit Durchmessern zwischen 0,5 und 5 mm gefertigt. Die Anordnung der mit Tetrahydrofuran (Merck) aneinandergeklebten Polyvinylschläuche ist aus der nachstehenden Abbildung 1 ersichtlich.

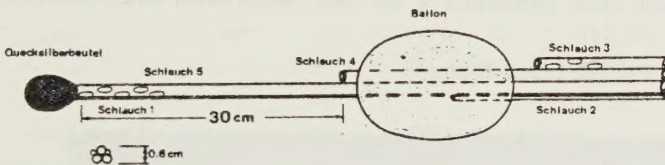


Abb.1. 5 lumige Perfusionssonde nach Ewe; Schlauch 1: Mit Quecksilber gefüllt als Leitsonde; Schlauch 2: Zum Aufblasen des Ballons; Schlauch 3: Zum Absaugen des gallehaltigen Duodenalsaffes; Schlauch 4: Austritt der Perfusionslösung; Schlauch 5: Absaugen des Perfusats.

Die Spitze der Sonde stellt ein mit Quecksilber gefüllter Beutel (Durchmesser ca. 1 cm) dar, an den sich der ebenfalls mit Quecksilber gefüllte Schlauch 1 anschließt; diese röntgenkontrastgebenden Markierungen erleichterten die unter Durchleuchtung durchgeführte Sondenplatzierung. Der 30 cm proximal der Sondenspitze gelegene, über Schlauch 2 aufblasbare und mit Drahtschlingen markierte Ballon kam bei der Platzierung distal des Sphinkter Oddi zu liegen und dichtete bei einem Druck von ca. 60 mm Hg den perfundierten Jejunumabschnitt von dem proximalwärts gelegenen Darm ab. Gleichzeitig wurde über Schlauch 3 das Galle und Verdauungsenzyme enthaltende Duodenalsekret durch mehrere proximal des Ballons befindliche Öffnungen abgesaugt.

Über Schlauch 4, der direkt distal des Ballons endete, pumpte eine Perfusionspumpe die Testlösungen in das Jejunum ein. Nach einer Strecke von 30 cm lief das Jejunalsekret als Perfusat *sua sponte* durch mehrere Öffnungen über Schlauch 5 nach außen ab.

2.1.3. Pumpe

Zur Sicherstellung eines gleichmäßigen Einlaufens der Perfusionslösung wurde eine Rollenspumpe (Heidolph Schlauchpumpe Typ SP-V) benutzt, die mit einer konstanten Geschwindigkeit von 5 ml/min = 300 ml/h die Testlösungen über Schlauch 4 in das Darmlumen einbrachte.

2.1.4. Perfusionslösungen

Als sogenannte Standardlösung diente eine plasmatische Elektrolytlösung, die aus Aqua bidestillata unter Einwaage von 8 g NaCl, 0,36 g KCl, 1 g NaHCO₃, 2 g Glucose und 10 ml Äthylalkohol auf einen Liter Lösung hergestellt wurde (entsprechend 137,0 mval/l NaCl, 4,8 mval/l KCl, 11,9 mval/l NaHCO₃, 11,1 mval/l Glucose). Zur Berechnung der Nettowasserverschiebung wurde als nicht resorbierbarer Marker Polyäthylenglykol in aktiver (5 μ Curie/l)* und inaktiver Form (5 g/l)** hinzugefügt.

Einem Teil dieser Perfusionslösung wurde Etacrynsäure zugesetzt, die als pulverisierte Trockenmasse (Handelsname "Hydromedin") von der Firma Sharp & Dohme GmbH, München, dankenswerterweise zur Verfügung gestellt worden war. Die Etacrynsäurekonzentration betrug 166,7 mg/l. Bei einstündiger Perfusion mit dieser Testlösung entsprach dies einer Gesamtdosis von 50 mg Etacrynsäure für einen Probanden. Diese Dosis wird im Schrifttum als die übliche tägliche therapeutische Menge beim Menschen angegeben [13, 28, 33].

* NEC - 473 Polyäthylene-1,2-¹⁴C-Glykol

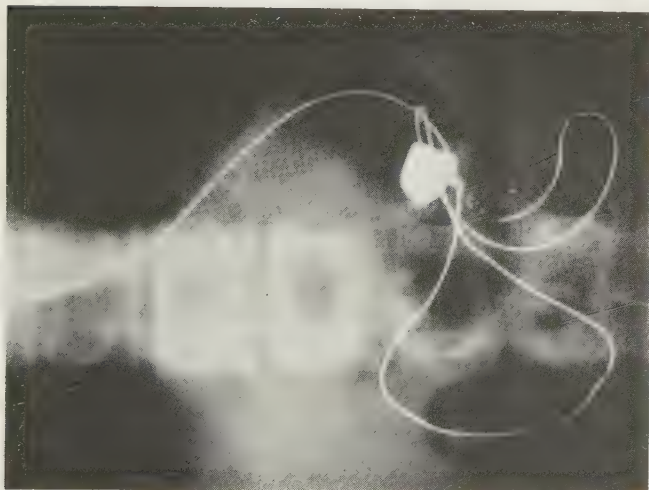
** Polyäthylenglykol, Typ 4000, Serva Feinbiochemica, Heidelberg

2.2. Methoden

2.2.1. Versuchsablauf

Die Perfusionssonde wurde am frühen Morgen von dem Probanden geschluckt. Mit Hilfe eines in Schlauch 5 steckenden elastischen Führungsdrahtes erfolgte unter Röntgendurchleuchtungskontrolle die Platzierung der Sonde. Der Ballon kam dabei in Höhe des Treitz'schen Ligaments im Bereich der pars inferior bzw. ascendens duodeni zu liegen (siehe Abbildung 2).

Abb.2. Perfu-
sionssonde in
situ



Es ergaben sich Platzierungszeiten von 1 1/2 bis 7 Stunden. Proband III mußte zur Beschleunigung der Pyloruspassage Paspertin^R (20 mg) intravenös appliziert werden. Nach Erreichen der gewünschten Lage wurden der Führungsdraht entfernt und die Sonde fixiert. Der Proband ruhte für die Dauer der Perfusion in Horizontal-lage. Schlauch 2 wurde mit einem Blutdruckmanometer ver-

bunden, so daß der Ballon aufgeblasen und bei einem konstanten Druck von ca. 60 mm Hg belassen werden konnte. Schlauch 4 erhielt Anschluß an die Rollenspumpe. Das gallehaltige Duodenalsekret wurde aus Schlauch 3 mit einer Spritze regelmäßig abgesaugt bzw. tropfte auch sua sponte in ein bereitgestelltes Gefäß ab. Das Dünndarmperfusat lief nach kurzem Aspirieren mittels einer Spritze per gravitatem aus Schlauch 5 in ein auf dem Boden stehendes Gefäß ab, was einem Niveauunterschied von mindestens einem halben Meter entsprach. Die nachstehende Skizze in Abbildung 3 soll den Versuchsaufbau verdeutlichen.

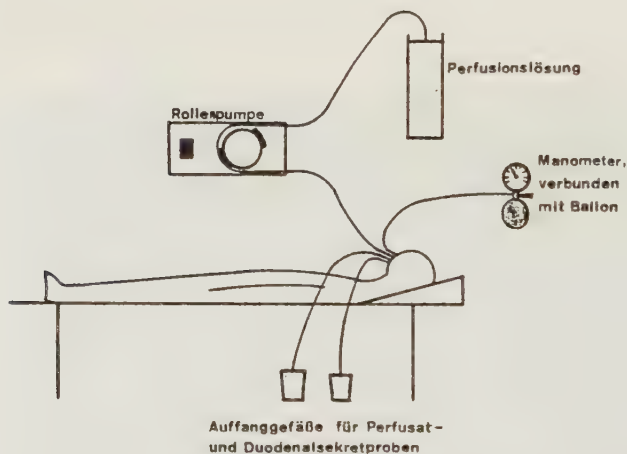


Abb.3. Versuchsaufbau

Zu Beginn wurde mit reiner Standardlösung perfundiert, um das Jejunumsegment zu spülen und steady state-Bedingungen im Sinne eines Resorptions-Sekretions-Gleichgewichtes zu schaffen, und im Anschluß daran mit der die Testsubstanz enthaltenden Lösung. Als Testsubstanz wurde außer Etacrynsäure während desselben Versuchsaufbaues ein weiteres Präparat, Digoxin, eingesetzt und seine Wirkung auf die intestinalen Nettobewegungen von Wasser und Elektrolyten in gleicher Weise untersucht [21]. In Anlehnung an andere wissenschaftliche

Studien - beispielsweise von Strombeck und Ingraham [61] sowie Whalen [62] - erfolgte die zeitliche Abstimmung des Versuchsablaufes, der sich wie folgt gestaltete:

Periode A: 90-120 min - reine Standardlösung
Periode B: 60 min - Standardlösung + Digoxin
Periode C: 120 min - reine Standardlösung
Periode D: 60 min - Standardlösung + Etacrynsäure
Periode E: 90-120 min - reine Standardlösung

Das aus Schlauch 5 laufende Perfusat wurde in 15-Minuten-Fractionen gesammelt und zur Untersuchung bereitgestellt, das gallehaltige Duodenalsekret aus Schlauch 3 verworfen. Bestimmt wurden die Konzentrationen von Na^+ , K^+ , Cl^- , PEG und in den Proben der Periode D Etacrynsäure. Die Periode C lieferte die für die Etacrynsäurestudie maßgeblichen Kontroll- und Referenzwerte.

2.2.2. Chemisch-analytische Methoden

Die Bestimmung der Konzentrationen von Na^+ und K^+ erfolgte mittels eines Flammenphotometers (Eppendorf FCM 6341), die Bestimmung der Chlorid-Konzentrationen im Chloridmeter (Eppendorf 6610). Die Radioaktivität der Markersubstanz PEG wurde im B.F.Betaszint 5000 bzw. im β -counter Packard gemessen, als Szintillator diente Packard Insta-Gel (Packard Instrument International S.A., Zürich, Schweiz).

Die Etacrynsäurekonzentration wurde dankenswerterweise von Herrn Dr. Stüber unter Mitwirkung von Herrn Prof. Dr. Mutschler im Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Eschborn gaschromatographisch bestimmt. Im ersten Schritt erfolgte die Extraktion der Etacrynsäure aus dem Perfusat: 1 ml Perfusat wurde mit 1 ml 3N-Salzsäure und 5 ml Diäthyläther versetzt und 15 Minuten mittels einer Schüttelmaschine (250 min^{-1}) extrahiert, anschließend 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert. 4 ml der organischen Phase wurden zur Trockne eingedampft. Zur Silylierung der freien Carboxylgruppe wurde der Rückstand mit je 25 μl Pyridin und dem Silylierungsmit-

tel BSTFA (Macherey-Nagel u. C., Düren) aufgenommen und im Ultraschallbad (40 kHz) gelöst. 5 μ l dieser Lösung konnten dann zur gaschromatographisch-massenspektrometrischen Analyse in den Gaschromatographen (Varian 3700, in offener Kopplung mit MAT 44) injiziert werden. Als Trennsäule diente Glas, 2 m x 2 mm, mit 1 % OV 17 auf Chromosorb W 80-100 mesh. Die Ofentemperatur betrug 270°C, die des Injektorblocks 300°C. Trägergas war Helium (ca. 30 ml/min). Die Ionenquelle hatte eine Temperatur von 250°C bei einer Kathodenspannung von 80 V und einem Emissionsstrom von 0,8 mA. Die Auswertung erfolgte über die Höhe der Molekulargewichtspeaks mittels einer zuvor erstellten Eichgeraden.

2.2.3. Berechnungen

Ausgehend von zwei im Intestinum herrschenden einander entgegengesetzten, unidirektionalen, transepithelialen Flüssigkeitsströmen ergibt sich je nach Überwiegen einer Flußrichtung eine Resultante, die der Nettowasserbewegung bzw. dem Nettotransport von Substanzen entspricht [58]. Eine Nettobewegung von Mukosa- zu Serosaseite bzw. vom Darmlumen ins Blut wird per definitionem mit "Resorption" bezeichnet, eine Nettobewegung von Serosa- zu Mukosaseite bzw. vom Blut ins Darmlumen mit "Sekretion" [58]. Die von der Darmmukosa nicht resorbierbare Markersubstanz PEG gestattet auf Grund der Tatsache, daß sich quantitativ dieselbe Menge Substanz in verschiedenen Lösungsvolumina verteilt und somit entsprechend der intestinalen Wasserbewegung jeweils verschiedene PEG-Konzentrationen gemessen werden, eine Berechnung des Nettotransports von Wasser und darin gelösten Substanzen. Es wurden hierzu von Ewe und Summerkill [23] modifizierte Formeln benutzt:

1. Nettotransport von H₂O in

$$\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 30 \text{ cm}} = \frac{\text{Vol.}_{\text{ein}}}{\text{min} \times 30 \text{ cm}} \times \left(1 - \frac{[\text{PEG}]_{\text{ein}}}{[\text{PEG}]_{\text{aus}}} \right)$$

2. Nettotransport einer gelösten Substanz in

$$\frac{p_{\text{val}}}{\text{min} \times 30 \text{ cm}} = \frac{\text{Subst.}_{\text{ein}}}{\text{min} \times 30 \text{ cm}} \times \left(1 - \frac{\text{Subst.}_{\text{aus}}}{\text{Subst.}_{\text{ein}}} \times \frac{[\text{PEG}]_{\text{ein}}}{[\text{PEG}]_{\text{aus}}} \right)$$

Positive Werte $\hat{=}$ Nettoresorption

Negative Werte $\hat{=}$ Nettosekretion

2.2.4. Statistische Methoden

Nach einem von Wilcoxon entwickelten parameterfreien Prüfverfahren, das keine bestimmte Verteilungsform der Variablen voraussetzt, wurde die Signifikanz der Nettowasserbewegung unter Etacrynsäureeinfluß geprüft. Des weiteren wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen vom Mittelwert berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Wirkung von Etacrynsäure auf Nettowasserbewegung und Nettotransport der Elektrolyte Na^+ , Cl^- und K^+

Bei allen Probanden wurde - wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung - ein deutlicher Effekt von Etacrynsäure auf die Nettowasserbewegung und den Nettotransport von Na^+ , Cl^- und K^+ erkennbar. Durch eine Steigerung des unidirektionalen Stromes von Serosa- zu Mukosaseite bzw. eine Verminderung des entgegengesetzt gerichteten Stromes resultierte bei den Probanden, die von einer Nettosekretion ausgingen, eine Zunahme des Sekretionsflusses und bei denen, die ursprünglich eine Nettoresorption aufwiesen, eine Resorptionsumkehr. Die Signifikanzprüfung der Nettowasserbewegung ergab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 4,69 %, die somit unter

der 5 %-Grenze liegt und einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen der Etacrynsäurewirkung und der Nettowasserbewegung beweist.

In den Abbildungen 4 bis 7 (siehe Anhang) sind die Werte für die Nettowasser- und -elektrolytbewegungen mit zusammenfassender Mittelwertskurve dargestellt. Abbildung 8 gibt die Ergebnisse für jeden Probanden einzeln wieder. Die quantitativen Ergebnisse sind den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

3.1.1. Nettowasserbewegung

Bei Versuchsablauf zeigten in der Periode C (Perfusion mit reiner Standardlösung) als Ausgangsbasis die Probanden I, II, VI eine Wassersekretion mit Maximalwerten bis 1,58 ml/min und die Probanden III, IV, V eine Wasserresorption mit Maximalwerten bis 1,29 ml/min. Nach Perfusion mit der Etacrynsäure enthaltenden Standardlösung wurde bei allen Probanden ein gleichsinniger Effekt deutlich im Sinne einer Steigerung der Wassersekretionsleistung bzw. einer Resorptionsumkehr. Erkennbares Einsetzen und Dauer der Etacrynsäurewirkung differierten bei den einzelnen Probanden. So zeigte beispielsweise Proband IV zwar eine prompt einsetzende, aber im Ausmaß nur geringe und nicht lange anhaltende Sekretion und erreichte in Periode E (Perfusion mit reiner Standardlösung) sehr schnell wieder ein stabiles Resorptionsgleichgewicht. Der größte Effekt war bei Proband VI zu beobachten, der, ausgehend von einer Wassersekretion von ca. 0,5 ml/min in Periode C, Werte von 2,53 bis 7,95 ml/min in Periode D erzielte. In der Periode E stellte sich bei fünf Probanden ein Resorptionsgleichgewicht ein, also auch bei zwei der drei Probanden (II, VI), die anfangs eine Wassersekretion gezeigt hatten. Bei den Probanden III und V lagen die endgültig erreichten Resorptionswerte sogar höher als die Ausgangswerte.

3.1.2. Nettotransport von Na^+

Mit Ausnahme des Probanden VI bildete eine Na^+ -Nettoresorption in der Größenordnung zwischen 11 und 216 $\mu\text{val}/\text{min}$ die Ausgangslage. Unter Etacrynsäureeinfluß zeigte sich bei den Probanden I, II, III und V eine Resorptionsumkehr, wobei Sekretionsleistungen bis 439 $\mu\text{val}/\text{min}$ erreicht wurden. Proband VI erzielte nach deutlich gesteigerter Na^+ -Sekretion einen Maximalwert von 1065 $\mu\text{val}/\text{min}$. Lediglich Proband IV wies keine Resorptionsumkehr auf, wohl aber eine gegenüber den Ausgangswerten erheblich verminderte Na^+ -Nettoresorption in Periode D. Nach Abschluß der Periode E lagen die Werte bei allen Probanden wieder im Resorptionsbereich, zumeist höher als die Ausgangswerte.

3.1.3. Nettotransport von Cl^-

Ähnlich wie bei der Nettowasserbewegung lagen die Ausgangswerte bei den Probanden I, II und VI im Sekretionsbereich, bei den übrigen im Resorptionsbereich, jeweils in einer Größenordnung zwischen durchschnittlich -15 bis -80 $\mu\text{val}/\text{min}$ bzw. +30 bis +160 $\mu\text{val}/\text{min}$. Mit Ausnahme des Probanden IV war unter Etacrynsäureeinfluß ein erheblicher Anstieg des Nettosekretionsflusses zu verzeichnen mit durchschnittlichen Werten um 250 bis 300 $\mu\text{val}/\text{min}$, bei den Probanden III und V eine deutliche Resorptionsumkehr. Proband IV zeigte einen nur schwachen, knapp eine Stunde anhaltenden verminderten Nettoresorptionsfluß und wies schon zu Beginn der Periode E relativ hohe Resorptionswerte auf. Bei Versuchsende hatten alle Probanden ein Resorptionsgleichgewicht erreicht.

3.1.4. Nettotransport von K^+

Bei der Mehrzahl der Probanden (I, III, IV, V) fand sich in Periode C ein Überwiegen der resorptiven Flußströmung mit durchschnittlichen Werten zwischen 1,5 und 4,0 $\mu\text{val}/\text{min}$. Im Verlauf der Etacrynsäureperfusion

stellte sich bei den vorgenannten Probanden eine Resorptionsumkehr mit Werten bis etwa $-14,0 \mu\text{val}/\text{min}$ ein. Die Probanden II und VI zeigten unter Etacrynsäureeinfluß eine Zunahme der K^+ -Nettosekretion, wobei Proband VI einen Maximalwert von $40,75 \mu\text{val}/\text{min}$ erzielte. Nach unterschiedlicher Wirkungsabklingquote konnten in Periode E bei allen Probanden positive Werte im Sinne eines Resorptionsverhaltens gemessen werden.

3.2. Resorption der Etacrynsäure aus dem perfundierten Jejunumsegment

Zur Erläuterung des hier benutzten Resorptionsbegriffes sei gesagt, daß die Abnahme der Etacrynsäurekonzentration im Dünndarmperfusat mit Resorption der Etacrynsäure aus der perfundierten Lösung gleichgesetzt wird. Tabelle 5 gibt die Konzentrationswerte - absolut und prozentual - wieder. Unter Berücksichtigung eines Verdünnungseffektes der die Testsubstanz Etacrynsäure enthaltenden Perfusionslösung durch die im Dünndarmsegment vorhandene reine Standardlösung zu Beginn der Periode D darf man wohl von einer durchschnittlichen Etacrynsäureresorption zwischen 31,40 und 52,20 % (ermittelt aus den Perfusatproben der zweiten und dritten Fraktion der Periode D) ausgehen. Die interindividuellen Schwankungen sind bei den Probanden beträchtlich und reichen beispielsweise von 9,3 bis 72,7 % in der dritten Fraktion der Periode D, in der vierten Fraktion von 17,8 bis 77,2 %.

3.3. Subjektive somatische Erscheinungen bei den Probanden

Alle Probanden beklagten mehr oder minder Übelkeit, Brechreiz und bisweilen auch krampfartige epigastrische Schmerzen. Drei der sechs Probanden wirkten gegen Versuchsende erschöpft. Bei keinem der Probanden stellte sich eine Diarrhoe ein, jedoch mußten vier Probanden zu Beginn der Periode E Urin lassen.

4. Diskussion

4.1. Perfusionsmethode

4.1.1. Merkmale und Störfaktoren

Mit der angewandten Perfusionstechnik wurden in ähnlicher Konzeption bereits 1965 der Ammoniaktransport im menschlichen Jejunum [23] sowie in den nachfolgenden Jahren Wirkungen verschiedener Substanzen - beispielsweise Bisacodyl - auf Elektrolyt- und Wasserbewegungen im menschlichen Dünn- und Dickdarm untersucht [22, 54]. Bezüglich der Perfusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min, der Darmsegmentlänge von 30 cm und der Dauer der Perfusionsperioden fanden bei der Versuchsplanung die im Schrifttum vermerkten Ergebnisse Berücksichtigung, so auch die von Cooper empfohlene Zeitangabe von 60 Minuten für die Perfusion mit der Testsubstanz zur Erzielung deutlicher Effekte [14, 22, 23, 26, 62].

Nach exakt definierter Sondenplatzierung - hier bei Lage des Ballons in Höhe des Treitz'schen Ligaments - und Perfusion mit Standard- bzw. Testlösung bei konstanter Geschwindigkeit erreicht man unter der Hypothese des Vorherrschens idealer Bedingungen (steady state-Bedingungen) einen Gleichgewichtszustand, der besagt, daß die Flüssigkeitsströme und intraluminalen Konzentrationen von zu untersuchenden gelösten Substanzen an irgendeinem beliebigen Punkt zu jeder Zeit konstant sind, sich aber mit zunehmender Wegstrecke ändern [26]. Der "Meßpunkt" für die vorliegenden Ergebnisse lag entsprechend der Konstruktion der Perfusionssonde nach einer Wegstrecke von 30 cm. Ein Gleichgewichtszustand wäre gemäß obiger Definition dann gegeben, wenn nach ausreichend langer Spülperiode mit Standardperfusionslösung - nach Whalen mindestens 30 Minuten zu Beginn einer Perfusionsstudie [62] - konstante Werte für die Nettobewegungen von Wasser und Elektrolyten bestimmt würden. Bei allen Probanden ist während der Spülperioden mit Standardlösung eine Tendenz zur Plateaubildung

erkennbar, wobei man in einem lebenden Organismus, der gleichzeitig unter den verschiedensten, nicht exakt kalkulierbaren Einflüssen steht, nicht auf absolut konstante Werte hoffen darf.

Auffallend war allerdings bei drei der sechs Probanden, daß in der Periode C die Werte im Sekretionsbereich und in der Periode E wieder im Resorptionsbereich lagen, wie zu Beginn der Perfusionsstudie, d. h. wie in der ersten Spülperiode mit Standardlösung noch vor Einsatz der ersten Testsubstanz Digoxin (Periode A) [21]. Obwohl die von Whalen [62] geforderte Zeit von 60 Minuten als "equilibration period" zwischen zwei Perfusionsstudien mit verschiedenen Testlösungen sogar auf 120 Minuten verdoppelt wurde (Dauer der Periode C), konnte somit nicht in allen Fällen dieselbe Ausgangsbasis erreicht werden wie vor der Digoxinperfusion. Man wird daher eine fortbestehende, wenn auch minimale Digoxinnachwirkung während der Periode C nicht gänzlich ausschließen können. In den letzten drei Perfusatproben der Periode C konnte Digoxin nur in der äußerst geringen Konzentration von $0,2 \mu\text{g/ml}$ bei einer Fehlerbestimmungsquote von $\pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ nachgewiesen werden [21]. Ein Effekt auf intestinale Transportvorgänge dürfte erfahrungsgemäß von Digoxinkonzentrationen dieser Größenordnung wohl nicht zu erwarten sein [21].

Im Hinblick auf Störfaktoren von steady state-Bedingungen scheinen allerdings die auch von Fordtran [26] als solche beschriebenen Änderungen von intestinalem Durchmesser und Darmmotilität relevant zu sein, da beide Faktoren auf die intestinalen Flüssigkeitsströme einwirken. Bei den meisten Probanden stellten sich im Verlauf der Perfusion mehr oder minder stark Würgereize und abdominelle Krämpfe ein, die als vegetative Dysregulationen zu Änderungen von intestinalem Durchmesser und Darmmotilität geführt haben könnten. Besonders zwei Probanden, bei denen der Versuch wegen Sondenplatzierungsschwierigkeiten ca. dreizehn Stunden dauerte, klagten in der zweiten Hälfte der Perfusion verstärkt

über abdominelle Beschwerden. Inwieweit die krampfartigen Schmerzen im Abdominalbereich vornehmlich durch die angewandte Untersuchungstechnik mit einer intestinalen Perfusionssonde bedingt sind oder ein Etacrynsäureeinfluß auf die Peristaltik maßgeblich ist, können anhand der vorliegenden Ergebnisse keine Aussagen getroffen werden, zumal man bei Experimenten mit Meeresschweinchen [59] festgestellt hat, daß Etacrynsäure die Kontraktionsbereitschaft und den peristaltischen Reflex des Ileums eher hemmt. Da aber die in einer 15-Minuten-Fraktion bestimmte PEG-Konzentration ohnehin eine durchschnittliche Strömung widerspiegelt, blieben - gestützt auf Fordtrans Ergebnisse [26] - die sich ständig ändernden Strömungen bei der Bewertung der Ergebnisse unberücksichtigt.

Anderen möglichen Störungen der steady state-Bedingungen durch Beimengungen von Darmsekreten von proximal her - wie sie auch bei Fordtran diskutiert werden [26] - wurde hier durch Abdichtung des Segments nach proximal mittels eines aufblasbaren Ballons begegnet. Da die Perfusionslösung unmittelbar distal des Ballons in den Darm austrat, wurde gleichzeitig durch den Ballon ein Zurücklaufen der Testlösung in proximal gelegene Abschnitte verhindert. Auf ein sogenanntes "mixing segment", das nach Ansicht von Whalen [62] und Cooper [14] zur Mischung von Darmsekreten und Testlösung dem untersuchten Segment vorgeschaltet werden sollte, und auf die Entnahme einer weiteren Perfusatprobe zu Beginn des untersuchten Segments konnte deshalb verzichtet werden.

4.1.2. PEG als Indikator für Volumenverschiebungen

Die zur Erforschung von Wasser- und Elektrolytbewegungen geeignete und im Schrifttum anerkannte Perfusionsmethode bediente sich in vielen Fällen zur Bestimmung der Volumenverschiebungen einer intestinal nicht resorbierbaren Markersubstanz, dem Polyäthylen-

glykol (PEG), in radioaktiver und -inaktiver Form [22, 54]. Ungeachtet der Menge aufgefangenen Perfusats (hier schwankend von 5 bis 70 ml) erlaubt die Messung der Konzentrationsänderungen dieser Markersubstanz in den Perfusatproben - jeweils bedingt durch Ein- oder Ausstrom von Flüssigkeit ins bzw. vom Darmlumen - eine Berechnung der Absorption bzw. Sekretion von Wasser und darin gelösten Bestandteilen. Bezüglich der hierfür erforderlichen Eigenschaften wurde PEG mehrfach experimentell getestet, teilweise auch mit mechanischen Methoden der Volumenschätzung verglichen und doch insgesamt als eine für den o.a. Zweck ausreichend geeignete Substanz gewertet, ja von Wingate und Mitarbeitern auch als "Volumenindikator der Wahl" bezeichnet hinsichtlich "zufriedenstellender Reproduzierbarkeit und Einfachheit" [26, 42, 65].

Auf Grund dieser dokumentierten positiven Erfahrungen mit Polyäthylenglykol wurde diese Markersubstanz auch in der vorliegenden Studie eingesetzt.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Resorption der Etacrynsäure

Die nach allgemein herrschender Lehrmeinung [31, 33] als leicht und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierbar geltende Substanz Etacrynsäure wurde während der Passage entlang des 30 cm langen Testsegments zu 30 bis 50 % resorbiert. Auf Grund der zuvor beschriebenen deutlichen Effekte der Etacrynsäurewirkung auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt des menschlichen Jejunums, die bei der Signifikanzprüfung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 4,69 % bewertet wurden, kann davon ausgegangen werden, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen eine für den pharmakologischen Effekt ausreichende Menge an Etacrynsäure resorbiert wurde, wenngleich auch die interindividuellen Schwankungen beträchtlich waren. Die im Schrifttum angegebene übliche tägliche therapeutische

Gesamtdosis von 50 mg wurde in der vorliegenden Arbeit den Probanden verabreicht [13, 28, 33]. Für weitere Studien über den Etacrynsäureeinfluß im menschlichen Dünndarm unter vergleichbaren Versuchsbedingungen könnte man jedoch angesichts des Resorptionsverlustes und der bei allen Probanden fehlenden systemischen Wirkung eine höhere Einzeldosis pro Versuchsperson unbedenklich wählen, um eventuell noch deutlichere Effekte der Etacrynsäurewirkung zu erzielen.

4.2.2. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Unter klinischer Anwendung des Diuretikums Etacrynsäure konnte besonders im Verlauf von Langzeitstudien bei stark ödematösen Patienten, die an chronischen Nieren- oder Herzerkrankungen litten und mit Tagesdosen bis 400 mg über einen Zeitraum von mehreren Wochen behandelt wurden [7, 36, 37], in einigen Fällen das Auftreten von Diarrhoen - neben anderen sogenannten unerwünschten Wirkungen - festgestellt werden, was zu zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen anregte. Besonders in Tierexperimenten wurden die unter Etacrynsäureeinfluß am Darm und seinen Feinstrukturen ablaufenden Veränderungen unter den verschiedensten Versuchsbedingungen erforscht. Hierbei konnten unter anderem folgende Ergebnisse erzielt werden: Binder zeigte mit der everted sac-Methode am entsprechend präparierten Dünndarm von Goldhamstern eine in Gegenwart von Etacrynsäure signifikant sich verschlechternde Wasser- und Na^+ -Absorption [6]. Bei Strombeck's Versuchen an präparierten Rattenileumsäcken wurde lediglich ein sekretionssteigernder Effekt auf die Kaliumionenbewegung deutlich. Natriumionen- und Wasserbewegung blieben unbeeinflusst. [61]. Aus anderen Experimenten weiß man allerdings, daß die Ratte auf das Diuretikum Etacrynsäure ohnehin nur in geringem Ausmaße anspricht [5, 18, 39]. An präparierten Mukosastreifen von Kaninchen bestätigten auch Chez et al. [12] mit Hilfe elektrischer Stromflußmessungen die hemmende Wirkung von Etacrynsäure auf Na^+ -Absorptionsvorgänge im Dünndarm.

Während ohne Anwesenheit irgendeiner Droge ein positiver Na^+ -Nettostrom gemessen wurde, so kam es unter Einfluß von Etacrynsäure zu einer Resorptionsumkehr. Durch Abnahme des serosawärts gerichteten Na^+ -Stromes und Zunahme des Na^+ -Stromes von Serosa- zu Mukosaseite resultierte ein Nettosekretionsfluß [12]. Huang et al. [40] fanden bei ihren Experimenten mit Albinomäusen ebenfalls eine Umkehr des ehemals positiven Na^+ -Nettostromes in einen negativen Na^+ -Nettostrom. Die Natriumbewegung war hierbei unter Etacrynsäure in beiden Richtungen vermindert, aber am stärksten die serosawärts gerichtete, so daß eine Na^+ -Nettosekretion erfolgte. Bezüglich der Cl^- -Nettobewegung wurde festgestellt, daß die im Kontrollversuch ohne Testsubstanz ermittelte Nettosekretion nach Einsetzen von Etacrynsäure durch eine stärkere Verminderung der mukosawärts gerichteten Flußkomponente leicht abnahm [40].

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Tierexperimente konnte auch in der vorliegenden Arbeit am menschlichen Jejunum ein signifikanter Etacrynsäureeffekt auf die Nettobewegungen von Wasser und den Elektrolyten Na^+ und K^+ im Sinne einer erhöhten Nettosekretion festgestellt werden. Im Gegensatz zu Huang [40] wurde darüberhinaus auch eine verstärkte Cl^- -Nettosekretion beobachtet. Die hierbei angewandte Perfusionstechnik erlaubte allerdings nicht, zwischen Zu- und Abnahme der beiden unidirektionalen Strömungen von Mukosa zu Serosa und von Serosa zu Mukosa zu differenzieren, wie es beispielsweise Chez [12] und Huang [40] in ihren Tierversuchen gelang. Zudem erschweren extreme Versuchsbedingungen und Speziesunterschiede die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen auf die Strömungsverhältnisse im lebenden menschlichen Organismus, der als "Versuchsobjekt" aus verständlichen Gründen nur bedingt zu Verfügung steht. Wenn beispielsweise Etacrynsäure in hohen Konzentrationen direkt an die Mukosa gelangt, kann sie dort eine Lokalwirkung entfalten, die nicht von anderen, gleichzeitig ablaufenden Vorgängen - etwa die

bei einem Diuretikum naturgemäß im Vordergrund stehende Diurese - überlagert wird [29]. Es darf demnach nicht der Eindruck entstehen, daß die Diarrhoe eine übliche und häufig zu beobachtende Nebenwirkung dieses Diuretikums sei [29]. Bei keinem der Probanden der vorliegenden Untersuchung trat während oder im Anschluß an den Versuch eine Diarrhoe auf, jedoch kann im Hinblick auf die in den Zellen der Darmwand ablaufenden Vorgänge im Sinne einer gesteigerten Nettosekretion durchaus von einer "lokalen Diarrhoe" gesprochen werden [58]. Da davon ausgegangen werden kann, daß die Etacrynsäure während ihrer Dünndarmpassage resorbiert wird und ferner das Colon ein vermehrt anfallendes Angebot von Elektrolyten und Wasser bis in Größenordnungen von 5 l und mehr zu bewältigen vermag, ist eine Diarrhoe unter normaler Bedingung und Dosierung auch nicht zu erwarten. Gemessen an der hohen Etacrynsäuredosierung in den von Hagedorn [36], Hilton [37] und Brest [7] beschriebenen Langzeitstudien durfte man bei einer Gesamtdosis von 50 mg Etacrynsäure und einer durchschnittlichen intestinalen Resorptionsquote von 30 bis 50 % ohnehin eher lokale als systemische Wirkungen erwarten.

Die bisher dargestellten eigenen und publizierten Ergebnisse sind aber nicht nur wegen der unerwünschten Etacrynsäurewirkungen von Interesse, sondern man erhofft sich durch vergleichende Studien der an den verschiedensten Organen - wie zum Beispiel Darm, Gallenblase, Innenohr, Erythrozyten [33] - auftretenden Nebenwirkungen gleichzeitig neue Erkenntnisse hinsichtlich des Eingreifens der Etacrynsäure in die biochemischen Transportvorgänge an Zellmembranen. Die Mehrzahl der im Schrifttum dokumentierten Arbeiten beschäftigt sich überdies mit der Erforschung des Wirkungsmodus der Etacrynsäure. Während die einen eher eine Beeinflussung des ATPase unabhängigen $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Transportmechanismus vermuten [53, 63, 64], sehen andere eine Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase als ursächlich für die Elektrolytverschiebungen an [4, 8, 11, 19, 20], wobei entsprechend der Vorstellung eines allosterischen Modells des Kationentransports Etacrynsäure bei der Bildung eines phos-

phorylierten Intermediärprodukts hemmend in den ATP-Hydrolyseprozeß eingreifen soll [4, 11]. Diese Theorien werden jedoch von verschiedenen Seiten bezweifelt [2, 39, 56]. Neben der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase-Hemmung diskutiert man ferner ein Eingreifen der Etacrynsäure in die Glykolysekette [34, 46] und eine Hemmung des " Na^+ -glucose cotransporting system" [40]. Neuere Studien beschäftigen sich zudem mit einer durch Etacrynsäure möglicherweise herbeigeführten Permeabilitätssteigerung der "tight junctions" [44], so daß beispielsweise Wasser- und Elektrolytströme unabhängig von Transportmechanismen auf parazellulärem Weg in das Darmlumen oder in die Nierentubuli gelangen würden.

Auf diesem Forschungsgebiet sind noch viele Fragen offen, zumal unterschiedliche Untersuchungstechniken und Spezies als "Versuchsobjekte" Vergleiche untereinander und damit auch eine Übertragbarkeit auf die Vorgänge im menschlichen Organismus erschweren. Immerhin gelang es vielfach zu zeigen, welche mannigfaltigen Haupt- und Nebenwirkungen das Diuretikum Etacrynsäure hervorbringen kann, wofür auch die vorliegende Arbeit aus gastroenterologischer Sicht ihren Beitrag leistet.

5. Zusammenfassung

(1) Die Einflußnahme von Etacrynsäure auf Wasser- und Elektrolytbewegungen im menschlichen Jejunum wurde an sechs darmgesunden Versuchspersonen mittels einer 5-lumigen Perfusionssonde untersucht. Nach Sondenplatzierung unter Röntgendurchleuchtungskontrolle wurde ein 30 cm langes Jejunumsegment zunächst mit einer Standardlösung (137,0 mval/l NaCl, 4,8 mval/l KCl, 11,9 mval/l NaHCO_3 , 11,1 mval/l Glucose), anschließend mit der die Testsubstanz enthaltenden Lösung (Etacrynsäurekonzentration $\hat{=}$ 166,7 mg/l) und dann wieder mit Standardlösung perfundiert. Aus den aufgefangenen Dünndarmperfusatproben wurden die Nettobewegungen für Wasser und die Elektrolyte Na^+ , Cl^- und K^+ berechnet.

(2) Bei allen Probanden wurde ein deutlicher Effekt von Etacrynsäure auf die Nettowasserbewegung und den Nettotransport von Na^+ , Cl^- und K^+ in Richtung Resorptionshemmung bzw. Sekretion erkennbar. Ausgehend von einer Nettosekretion von Wasser und K^+ zeigte die Hälfte der Probanden eine Zunahme des Sekretionsflusses, während die übrigen bei ursprünglich gemessenen Nettoresorptionswerten eine Resorptionsumkehr erzielten. Bei fünf Probanden konnte für den Nettotransport von Na^+ und Cl^- ein Resorptionsverhalten bestimmt werden, was sich unter Etacrynsäureeinfluß - von einer Ausnahme abgesehen - in eine Nettosekretion umkehrte. Der sechste Proband steigerte hierbei seine zuvor schon bestehende Nettosekretion von Na^+ und Cl^- beträchtlich. Die durchschnittliche Etacrynsäureresorption betrug zwischen 30 und 50 %.

(3) Die festgestellten Ergebnisse einer unter Etacrynsäureeinfluß erhöhten Nettosekretion von Wasser, Na^+ , Cl^- und K^+ im menschlichen Jejunum bestätigen im wesentlichen die bisher in Tierversuchen an Dünndarmpräparaten gewonnenen Erkenntnisse einer unter Etacrynsäurewirkung verminderten Absorption bzw. gesteigerten Sekretion von Wasser und Elektrolyten. Die als "lokale Diarrhoe" definierten an der Darmmukosa ablaufenden Vorgänge im Sinne einer gesteigerten Nettosekretion von Wasser und den Elektrolyten Na^+ , Cl^- und K^+ stehen auch in Einklang mit dem in Langzeitstudien an ödematösen Patienten unter hochdosierter Etacrynsäuretherapie vereinzelt beobachteten Auftreten von Diarrhoen.

Tabelle 1: Nettowasserbewegung im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure im Verlauf der Perfusion (ml/min)

Perioden	Pb.I	Pb.II	Pb.III	Pb.IV	Pb.V	Pb.VI	$\bar{x}$	s
C: 15 min	-0,83	1,73	0,93	0,88	0,56	-1,02	0,38	1,09
15 - 30 min	-0,26	1,31	-0,05	0,62	0,14	-1,47	0,05	0,93
30 - 45 min	0,03	-0,67	-1,17	0,63	-0,23	-0,71	-0,35	0,64
45 - 60 min	0,05	-0,74	-0,66	1,12	-0,24	-1,25	-0,29	0,82
60 - 75 min	-0,02	-0,61	-0,37	0,98	0,04	-1,58	-0,26	0,84
75 - 90 min	-0,93	-0,05	0,37	1,11	0,27	-0,70	0,01	0,75
90 - 105 min	-0,20	0,33	0,69	0,79	0,56	-0,56	0,27	0,54
105 - 120 min	-1,29	./.	1,29	0,53	0,74	-0,32	0,19	1,01
D: 15 min	-2,55	-1,53	2,11	-0,18	0,74	-0,59	-0,33	1,65
15 - 30 min	-2,03	-2,79	0,89	-0,20	-1,02	-2,93	-1,35	1,52
30 - 45 min	-1,08	-2,92	-1,08	-0,54	-0,94	-2,53	-1,52	0,97
45 - 60 min	-0,43	-2,58	-1,56	0,10	-1,34	-7,95	-2,29	2,92
E: 15 min	1,32	-1,94	-3,07	./.	-1,12	-4,26	-1,81	2,11
15 - 30 min	-0,88	-0,29	-1,06	0,38	-0,45	-2,17	-0,75	0,86
30 - 45 min	-1,71	0,69	-1,36	1,08	0,20	0,07	-0,17	1,12
45 - 60 min	-1,34	1,26	-1,57	0,88	0,76	0,35	0,06	1,21
60 - 75 min	-1,65	0,54	-1,43	0,82	1,04	0,24	-0,07	1,17
75 - 90 min	-1,54	0,59	1,79	1,01	1,06	0,09	0,50	1,15
90 - 105 min	-1,56	./.	1,58	0,87	1,13	-0,21	0,36	1,26
105 - 120 min	-1,12	./.	1,36	0,52	1,21	./.	0,49	1,14

Positive Werte $\hat{=}$ Nettoresorption von H_2O

Negative Werte $\hat{=}$ Nettosekretion von H_2O

Periode C $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Periode D $\hat{=}$ Perfusion mit Standardlösung + Etacrynsäure

Periode E $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Pb. $\hat{=}$ Proband

$\bar{x}$ $\hat{=}$ arithmetischer Mittelwert

s $\hat{=}$ Standardabweichungen vom Mittelwert

./. $\hat{=}$ wegen zu geringer Perfusatsmenge konnte für den Nettotransport von K^+ kein Wert ermittelt werden

Tabelle 2: Nettotransport von Na^+ im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure im Verlauf der Perfusion ($\mu\text{val/min}$)

Perioden	Pb.I	Pb.II	Pb.III	Pb.IV	Pb.V	Pb.VI	$\bar{x}$	s
C: 15 min	150	287	153	125	95	- 103	117	129
15 - 30 min	66	221	11	100	24	- 193	38	136
30 - 45 min	13	- 72	- 153	110	- 32	- 81	- 36	90
45 - 60 min	24	- 82	- 72	180	- 28	- 167	- 24	114
60 - 75 min	30	- 63	- 25	156	18	- 227	- 19	126
75 - 90 min	150	15	85	175	57	- 74	68	91
90 - 105 min	43	72	127	124	98	- 65	67	72
105 - 120 min	216	./.	206	101	121	- 34	122	101
D: 15 min	139	- 114	188	15	133	- 56	51	121
15 - 30 min	24	- 279	- 38	2	- 159	- 381	- 139	164
30 - 45 min	- 132	- 312	- 350	- 63	- 140	- 362	- 227	130
45 - 60 min	- 205	- 272	- 395	79	- 207	- 1065	- 344	386
E: 15 min	- 207	- 233	- 439	./.	- 165	- 516	- 312	155
15 - 30 min	113	- 16	- 132	79	- 59	- 286	- 50	146
30 - 45 min	246	124	- 181	170	71	27	76	147
45 - 60 min	214	203	- 192	154	123	83	98	150
60 - 75 min	259	90	- 153	170	165	68	100	141
75 - 90 min	244	96	291	161	173	51	169	89
90 - 105 min	249	./.	255	145	175	8	166	100
105 - 120 min	179	./.	246	112	187	./.	181	55

Positive Werte $\hat{=}$ Nettoresorption von Na^+

Negative Werte $\hat{=}$ Nettosekretion von Na^+

Periode C $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Periode D $\hat{=}$ Perfusion mit Standardlösung + Etacrynsäure

Periode E $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Pb. $\hat{=}$ Proband

$\bar{x}$ $\hat{=}$ arithmetischer Mittelwert

s $\hat{=}$ Standardabweichungen vom Mittelwert

./. $\hat{=}$ wegen zu geringer Perfusatmenge konnte für den Nettotransport von Na^+ kein Wert ermittelt werden

Tabelle 3: Nettotransport von Cl^- im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure in Verlauf der Perfusion ($\mu\text{val/min}$)

Perioden		Pb.I	Pb.II	Pb.III	Pb.IV	Pb.V	Pb.VI	$\bar{x}$	s
C:	15 min	103	256	108	126	85	- 127	92	124
	15 - 30 min	- 31	181	- 17	86	- 7	- 181	5	122
	30 - 45 min	- 11	- 97	- 179	92	- 45	- 90	- 55	92
	45 - 60 min	- 30	- 89	- 68	155	- 52	- 177	- 44	110
	60 - 75 min	- 65	- 77	- 46	140	- 7	- 229	- 47	119
	75 - 90 min	97	- 10	60	166	31	- 82	44	86
	90 - 105 min	- 15	33	108	113	71	- 48	44	66
	105 - 120 min	138	./.	166	118	84	- 52	91	85
D:	15 min	118	- 124	82	53	86	- 54	27	95
	15 - 30 min	15	- 269	- 63	74	- 171	- 383	- 133	174
	30 - 45 min	- 111	- 286	- 351	2	- 141	- 336	- 204	142
	45 - 60 min	- 173	- 249	- 391	174	- 210	- 1027	- 313	397
E:	15 min	- 217	- 225	- 416	./.	- 160	- 474	- 298	138
	15 - 30 min	123	- 49	- 159	136	- 66	- 289	- 51	164
	30 - 45 min	208	89	- 219	201	50	21	58	156
	45 - 60 min	127	156	- 204	180	107	65	72	141
	60 - 75 min	183	87	- 152	247	139	64	95	138
	75 - 90 min	199	97	244	203	130	10	147	86
	90 - 105 min	199	./.	204	195	137	- 16	144	93
	105 - 120 min	119	./.	199	168	144	./.	158	34

Positive Werte $\hat{=}$ Nettoresorption von Cl^-

Negative Werte $\hat{=}$ Nettosekretion von Cl^-

Periode C $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Periode D $\hat{=}$ Perfusion mit Standardlösung + Etacrynsäure

Periode E $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Pb. $\hat{=}$ Proband

$\bar{x}$ $\hat{=}$ arithmetischer Mittelwert

s $\hat{=}$ Standardabweichungen vom Mittelwert

./. $\hat{=}$ wegen zu geringer Perfusatsmenge konnte für den Nettotransport von Cl^- kein Wert ermittelt werden

Tabelle 4: Nettotransport von K^+ im menschlichen Jejunum
im Verlauf der Perfusion ($\mu\text{val}/\text{min}$)

Perioden	Pb.I	Pb.II	Pb.III	Pb.IV	Pb.V	Pb.VI	$\bar{x}$	s
C: 15 min	4,04	8,13	2,64	1,99	1,55	- 5,85	2,10	4,50
15 - 30 min	1,57	5,66	- 1,63	1,29	0,71	- 3,46	- 0,14	4,71
30 - 45 min	0,10	- 2,89	- 6,82	1,53	- 1,13	- 4,25	- 2,24	3,60
45 - 60 min	- 0,02	- 4,21	- 3,64	3,69	- 0,42	- 7,02	- 1,34	3,73
60 - 75 min	2,34	- 4,12	- 1,13	3,15	0,69	- 9,33	- 1,40	4,68
75 - 90 min	5,00	- 0,51	1,95	3,86	1,53	- 4,18	1,23	3,20
90 - 105 min	- 1,13	1,37	4,16	1,70	2,97	- 3,51	0,33	2,31
105 - 120 min	6,47	./.	7,36	- 1,21	3,67	- 2,24	2,21	4,37
D: 15 min	3,59	- 6,43	8,16	- 5,26	3,47	- 5,27	- 0,23	6,13
15 - 30 min	- 0,42	- 9,90	0,59	- 2,28	- 5,36	-18,57	- 6,33	7,23
30 - 45 min	- 5,34	-14,47	- 8,96	- 4,29	- 4,63	-16,43	- 3,52	1,23
45 - 60 min	- 6,50	-13,83	- 9,09	0,27	- 6,31	-40,75	-12,70	14,40
E: 15 min	- 6,49	-10,17	-16,94	./.	- 4,03	-16,79	-10,22	5,33
15 - 30 min	4,73	- 0,61	- 4,51	0,22	- 0,05	- 8,81	- 1,51	4,63
30 - 45 min	8,65	4,01	- 8,77	1,12	3,61	0,95	1,60	5,70
45 - 60 min	7,75	6,00	-14,46	0,36	5,22	2,81	1,23	3,13
60 - 75 min	8,29	1,79	-11,38	2,91	6,34	0,85	1,47	6,30
75 - 90 min	8,55	1,76	10,64	0,12	6,45	0,57	4,68	4,47
90 - 105 min	8,20	./.	9,06	- 0,78	6,33	- 0,12	4,53	4,50
105 - 120 min	5,20	./.	8,64	- 1,96	7,33	./.	4,30	4,73

Positive Werte $\hat{=}$ Nettoresorption von K^+

Negative Werte $\hat{=}$ Nettosekretion von K^+

Periode C $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Periode D $\hat{=}$ Perfusion mit Standardlösung + Etacrynsäure

Periode E $\hat{=}$ Perfusion mit reiner Standardlösung

Pb. $\hat{=}$ Proband

$\bar{x}$ $\hat{=}$ arithmetischer Mittelwert

s $\hat{=}$ Standardabweichungen vom Mittelwert

./. $\hat{=}$ wegen zu geringer Perfusatsmenge konnte für den Nettotransport von K^+
kein Wert ermittelt werden

Tabelle 5: Etacrynsäureresorption aus dem menschlichen Jejunum
im Verlauf der Perfusion (mg/15 min)

Periode D:	1. Fraktion		2. Fraktion		3. Fraktion		4. Fraktion	
	$\frac{\text{mg}}{15 \text{ min}}$	%	$\frac{\text{mg}}{15 \text{ min}}$	%	$\frac{\text{mg}}{15 \text{ min}}$	%	$\frac{\text{mg}}{15 \text{ min}}$	%
Pb.I	12,292	98,3	11,431	91,5	5,881	47,0	5,527	44,2
Pb.II	11,507	92,1	4,110	32,9	./.	./.	./.	./.
Pb.III	11,923	95,4	11,235	89,9	9,091	72,7	9,648	77,2
Pb.IV	10,280	82,2	4,197	33,6	1,903	15,2	5,256	42,0
Pb.V	8,903	71,2	3,003	24,0	1,164	9,3	2,221	17,8
Pb.VI	9,386	75,1	5,160	41,3	1,591	12,7	./.	./.
$\bar{x}$	10,715	85,7	6,523	52,2	3,926	31,4	5,663	45,3

Periode D $\hat{=}$ Perfusion mit Standardlösung + Etacrynsäure;
Auffangen des Perfusats in 15-Minuten-Fractionen

Pb. $\hat{=}$ Proband

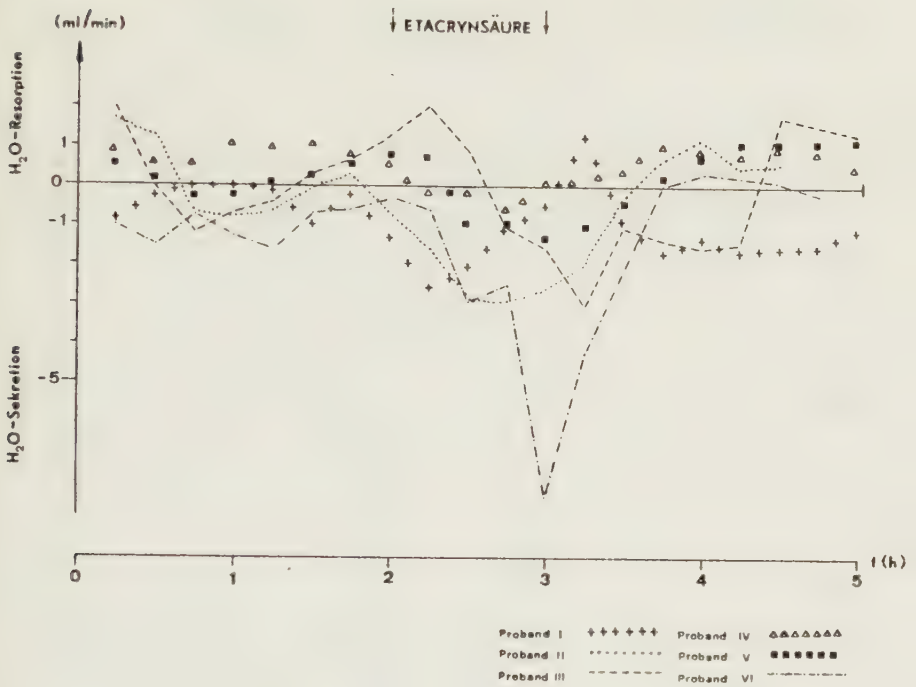
$\bar{x}$ $\hat{=}$ arithmetischer Mittelwert

./.

$\hat{=}$ wegen zu geringer Perfusatmenge konnte die Etacrynsäurekonzentration nicht bestimmt werden

Abb. 4. Nettowasserbewegung im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure.

a) Einzelergebnisse



b) Mittelwerte und Standardabweichungen des Mittelwertes

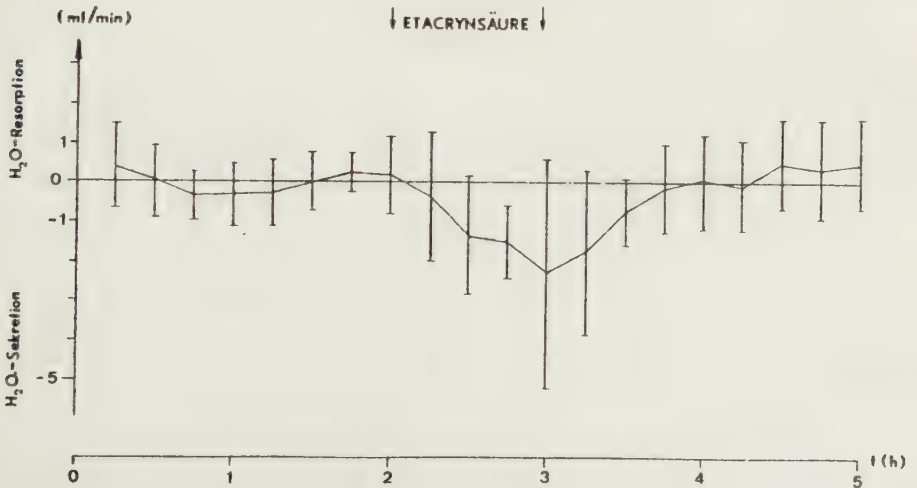


Abb. 5. Nettotransport von Natriumionen (Na^+) im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure

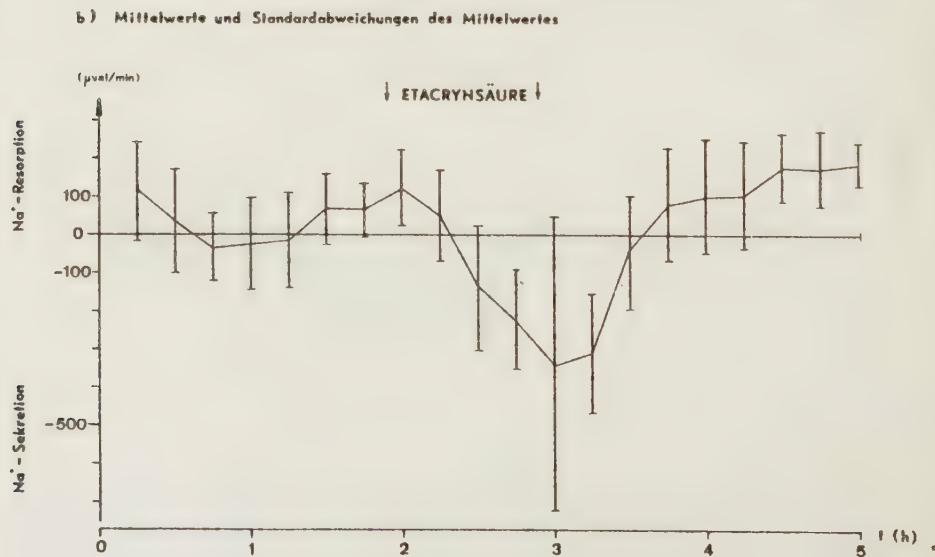
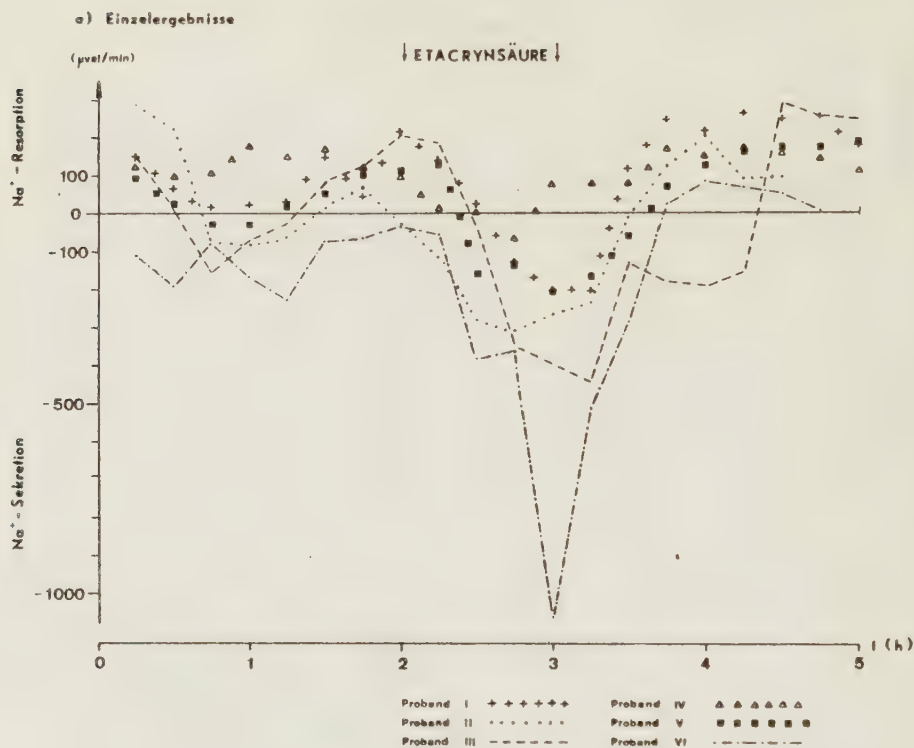
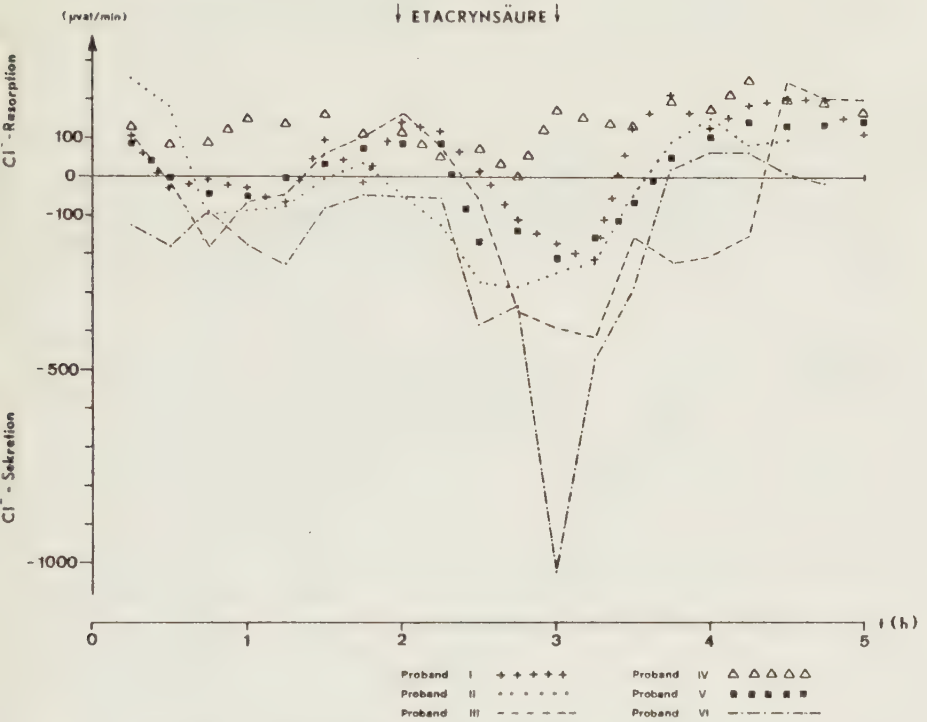


Abb. 6. Nettotransport von Chloridionen (Cl^-) im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure.

a) Einzelergebnisse



b) Mittelwerte und Standardabweichungen des Mittelwertes

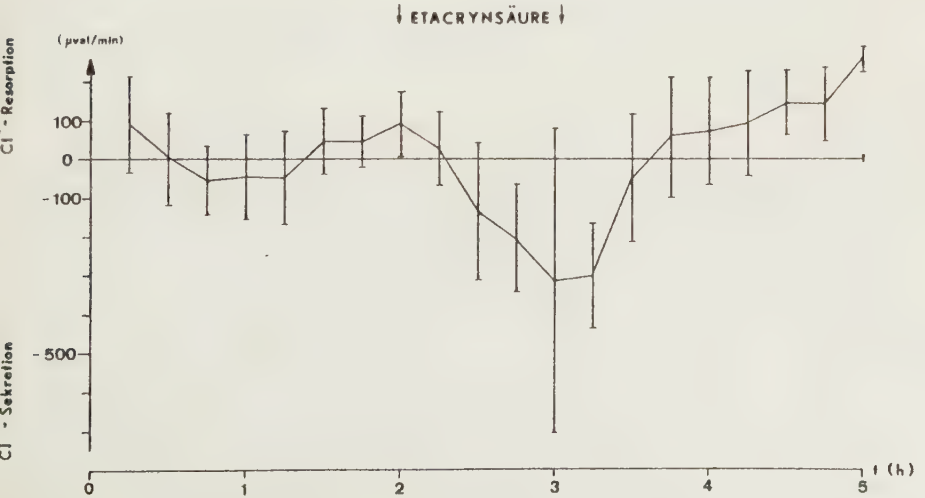
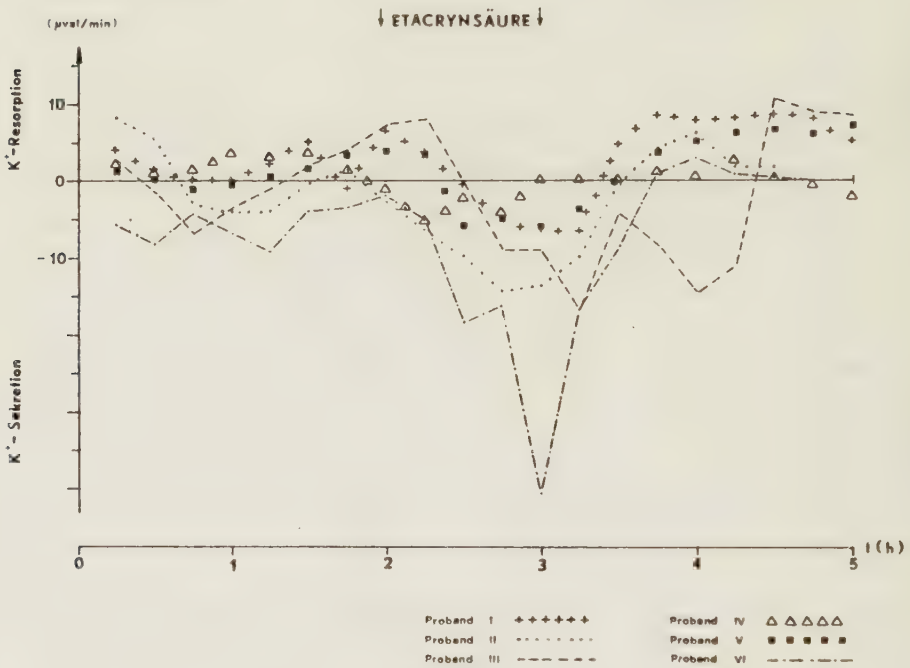


Abb.7 Nettotransport von Kaliumionen (K^+) im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure.

a) Einzelergebnisse



b) Mittelwerte und Standardabweichungen des Mittelwertes

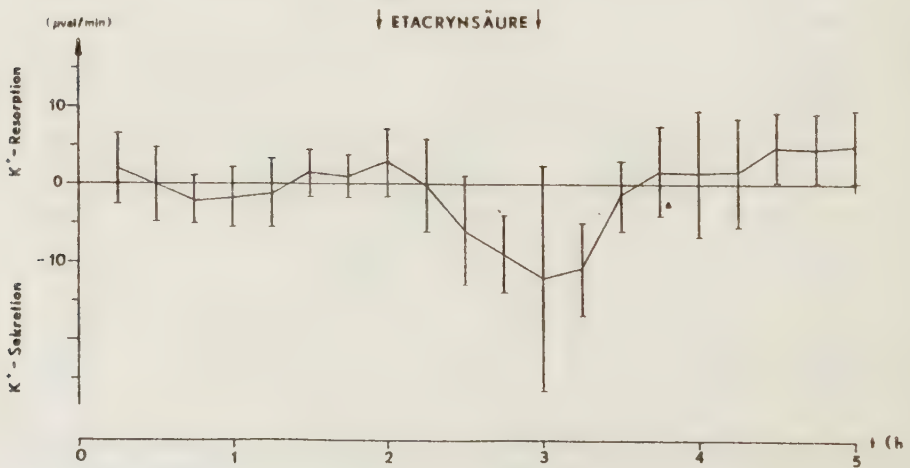
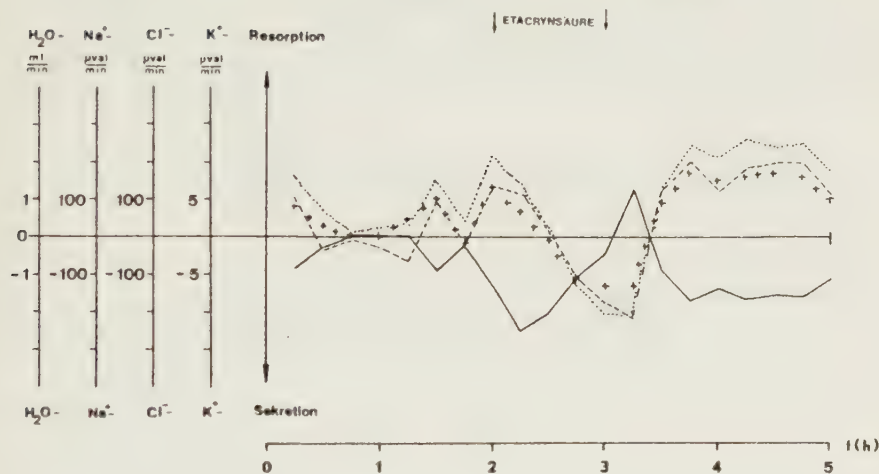


Abb. 8 Nettowasser- und Nettoelektrolytbewegungen im menschlichen Jejunum unter dem Einfluß von Etacrynsäure.

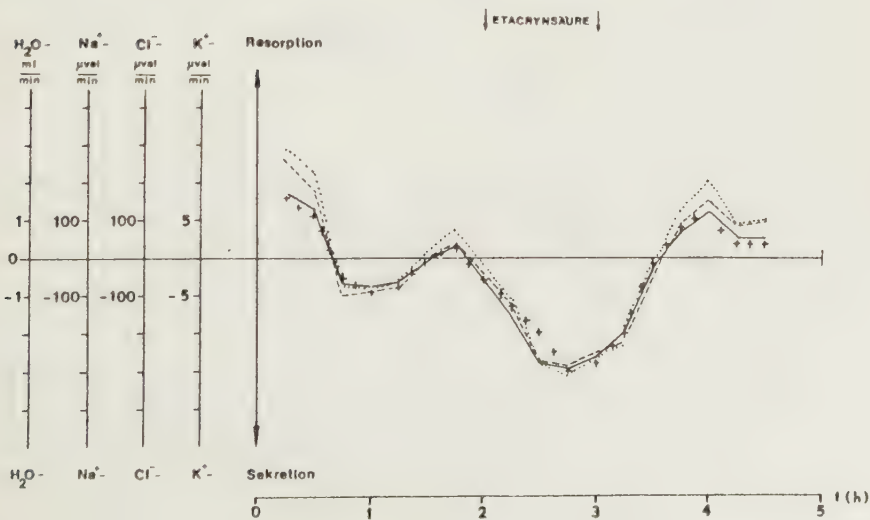
Einzelergebnisse bei sechs Probanden.

Nettowasserbewegung	(ml/min)	2	—————
Na ⁺ - Nettobewegung	(μval/min)	2	
Cl ⁻ - Nettobewegung	(μval/min)	2	-----
K ⁺ - Nettobewegung	(μval/min)	2	+++++

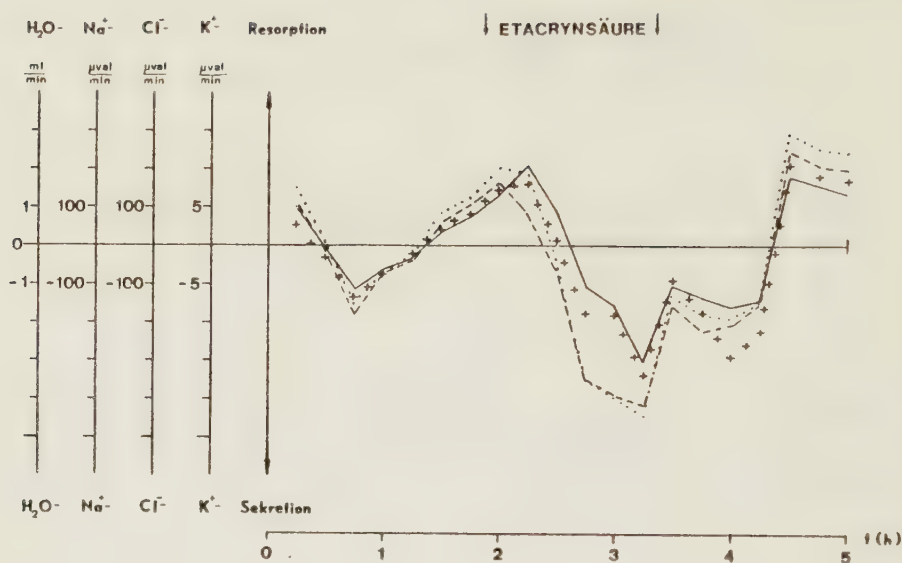
Proband I



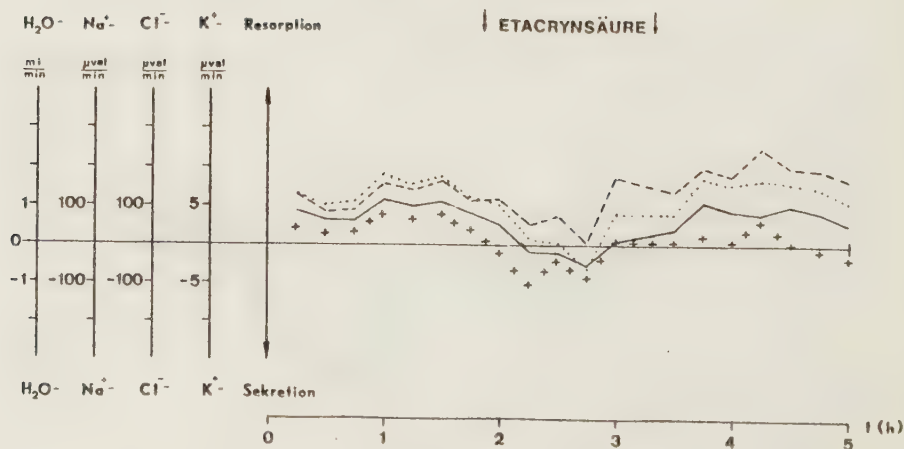
Proband II



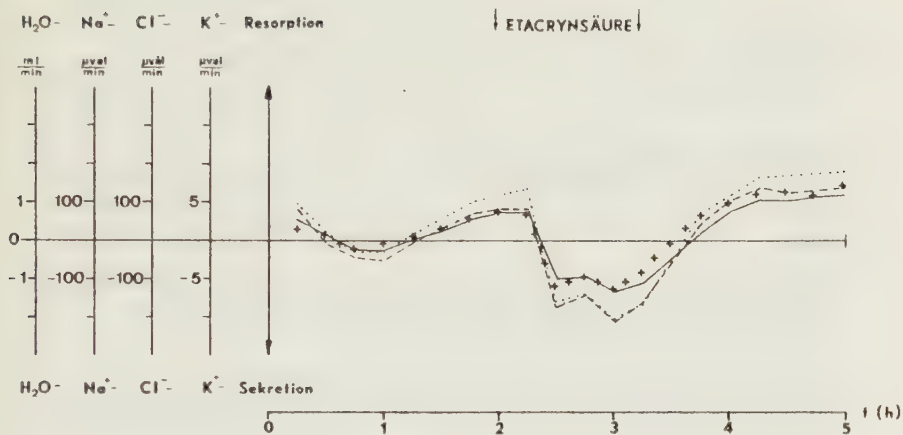
Proband III



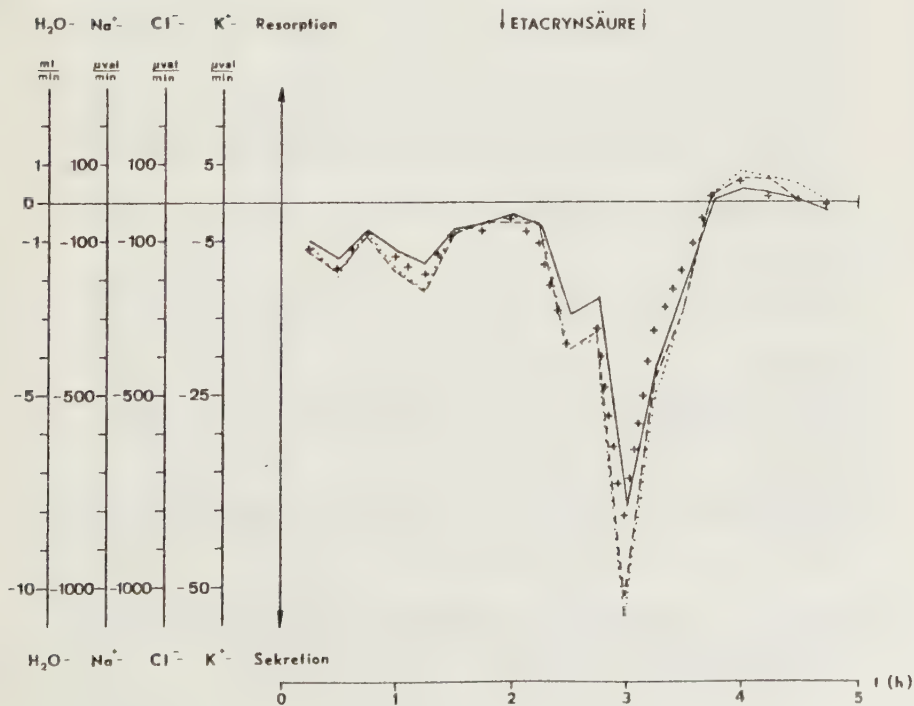
Proband IV



Proband V



Proband VI



L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Al-Awqati, Q., Field, M., Greenough, W. B.,
Reversal of cyclic AMP-mediated intestinal secretion
by Ethacrynic acid,
J Clin Invest, 53 (1974), S. 687 - 692
2. Albrecht, H.-G.,
Die Wirkung von Etacrynsäure am isolierten Rattencolon,
Diss., Mainz 1981
3. Baer, J. E., Michaelson, J. K., McKinstry, D. N., Beyer, K. H.,
A new class of diuretic-saluretic agents, the α,β -unsaturated ketone derivatives of aryloxyacetic acids,
Proc Soc Exp Biol Med, 115 (1964), S. 87 - 90
4. Banerjee, S. P., Khanna, V. K., Sen, A. K.,
Inhibition of sodium- and potassium-dependent adenosine triphosphatase by Ethacrynic acid: Ligand-induced modifications,
Biochem Pharmacol, 20 (1971), S. 1649 - 1660
5. Beyer, K. H., Baer, J. E., Michaelson, J. K., Russo, H. F.,
Renotropic characteristics of Ethacrynic acid: A phenoxyacetic saluretic-diuretic agent,
J Pharmacol Exp Ther, 147 (1965), S. 1 - 22
6. Binder, H. J., Katz, L. A., Spencer, R. P., Spiro, H. M.,
The effect of inhibitors of renal transport on the small intestine,
J Clin Invest, 45 (1966), S. 1854 - 1858
7. Brest, A. N., Onesti, G., Seller, R., Ramirez, O., Heider, C., Moyer, J. H.,
Pharmacodynamic effects of a new diuretic drug, Ethacrynic acid,
Am J Cardiol, 16 (1965), S. 99 - 105
8. Cassidy, M. M.,
Characteristics of the $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -stimulated ATPase of rat jejunum,
J Physiol (Lond), 210 (1970), S. 153P - 154P
9. Charnock, J. S., Opi², L. J., Potter, H. A.,
Hydroxylamine and a ^{32}P -labelled intermediate in sodium-plus-potassium ion-activated adenosine triphosphatase,
Biochem J, 104 (1967), S. 17c - 19c
10. Charnock, J. S., Potter, H. A.,
The effect of Mg^{2+} and Ouabain on the incorporation of P^{32} from $\gamma\text{-ATP}^{32}$ into Na^+ - and K^+ -activated adenosine triphosphatase,
Arch Biochem Biophys, 134 (1969), S. 42 - 47
11. Charnock, J. S., Potter, H. A., McKee, D.,
Ethacrynic acid inhibition of $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activated adenosine triphosphatase,
Biochem Pharmacol, 19 (1970), S. 1637 - 1641

12. Chez, R. A., Horger, E. O., Schultz, S. G.,
The effect of Ethacrynic acid on sodium transport by
isolated rabbit ileum,
J Pharmacol Exp Ther, 168, Nr. 1 (1969), S. 1 - 5
13. Consumers' Association,
Ethacrynic acid,
Drug Ther Bull, 4 (1966), S. 6 - 8
14. Cooper, H., Levitan, R., Fordtran, J.S., Ingelfinger, F.,
A method for studying absorption of water and solute from
the human small intestine,
Gastroenterology, 50 (1966), S. 1 - 7
15. Curran, P. F.,
Na, Cl and water transport by rat ileum in vitro,
J Gen Physiol, 43 (1960), S. 1137 - 1148
16. Davis, P. W.,
Inhibition of renal Na^+ , K^+ -activated adenosine triphos-
phatase activity by Ethacrynic acid,
Biochem Pharmacol, 19 (1970), S. 1983 - 1989
17. DiBona, G. F.,
Micropuncture studies on the site of action of Ethacrynic
acid in the rat,
J Pharmacol Exp Ther, 176, Nr. 1 (1971), S. 255 - 259
18. Duggan, D. E., Noll, R. M.,
A biochemical basis for the inactivity of Ethacrynic acid
in the rat,
Biochim Biophys Acta, 121 (1966), S. 162 - 164
19. Duggan, D. E., Noll, R. M.,
Effects of Ethacrynic acid and cardiac glycosides upon a
membrane adenosine triphosphatase of renal cortex,
Arch Biochem Biophys, 109 (1965), S. 388 - 396
20. Ebel, H.,
Effect of diuretics on renal NaK-ATPase and adenyl cyclase,
Naunyn Schmiedebergs *Arch Pharmacol*, 281 (1974), S. 301 - 314
21. Engel, H.,
Einfluß von Digoxin auf den Elektrolyt- und Wassertransport
am menschlichen Jejunum,
Diss., Mainz 1981
22. Ewe, K., Hölker, B.,
Einfluß eines diphenolischen Laxans (Bisacodyl) auf den
Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon,
Klin Wochenschr, 52 (1974), S. 827 - 833
23. Ewe, K., Summerskill, W.,
Transfer of ammonia in the human jejunum,
J Lab Clin Med, 65 (1965), S. 839 - 847
24. Ewe, K., Wanitschke, R.,
Neue Aspekte in der Pathogenese der Diarrhoe,
Leber Magen Darm, 7, Nr. 1 (1977), S. 1 - 12

25. Ferguson, D. R., Twite, B. R.,
Cellular mode of action of diuretics,
Scott Med J, 19 (1974), S. 3 - 4
26. Fordtran, J. S.,
Marker perfusion techniques for measuring intestinal
absorption in man,
Gastroenterology, 51 (1966), S. 1089 - 1093
27. Förster, H., Mehnert, H.,
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption von
Zuckern am lebenden Tier. Zur Frage einer Substratsätti-
gungskurve für die Resorption von Glucose und Galaktose,
Klin Wochenschr, 43 (1965), S. 834 - 839
28. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.,
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie,
3. Aufl., Mannheim 1980
29. Forth, W., Rummel, W.,
Activation and inhibition of intestinal absorption by drugs,
Pharmacology of intestinal absorption: Gastrointestinal ab-
sorption of drugs, Section 39B, Vol. 1 (1975), S. 171 - 244
30. Forth, W., Rummel, W., Baldauf, J.,
Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter
dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres
Wirkungsmechanismus,
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path., 254
(1966), S. 18 - 32
31. Fülgraff, G., Palm, D.,
Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie, 2. Aufl.,
Stuttgart 1977
32. Goldberg, M., McCurdy, D. K., Foltz, E. L., Bluemle, L. W.,
Effects of Ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal
diluting and concentrating mechanisms: Evidence for site of
action in the loop of Henle,
J Clin Invest, 43 (1964), S. 201 - 216
33. Goodman Gilman, A., Goodman, L. S., Gilman, A.,
The pharmacological basis of therapeutics, 6. Aufl.,
New York 1980
34. Günther, T., Dorn, F., Haug, M., Pellnitz, W.,
Inhibition of K^+ -transport and metabolism of Escherichia
coli by Ethacrynic acid,
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 282 (1973), S. 97 - 107
35. Györy, A. Z., Brendel, U., Kinne, R.,
Effect of cardiac glycosides and sodium ethacrylate on
transepithelial sodium transport in in vivo micropuncture
experiments and on isolated plasma membrane Na-K-ATPase in
vitro of the rat,
Pfluegers Arch, 335 (1972), S. 287 - 296
36. Hagedorn, C. W., Kaplan, A. A., Hulet, W. H.,
Prolonged administration of Ethacrynic acid in patients
with chronic renal disease,
N Engl J Med, 272 (1965), S. 1152 - 1155

37. Hilton, J. G., Kessler, E.,
Toxic reactions to Ethacrynic acid, a new oral diuretic,
J New Drugs, 4 (1964), S. 93 - 97
38. Holman, G. D., Naftalin, R. J., Simmons, N. L.,
A mechanism for the inhibitory effect of ethacrynate on
fluid and electrolyte secretion in rabbit ileum,
J Physiol (Lond), 266 (1977), S. 43P - 44P
39. Hook, J. B., Williamson, H. E.,
Lack of correlation between natriuretic activity and inhibition of renal Na-K-activated ATPase,
Proc Soc Exp Biol Med, 120 (1965), S. 358 - 360
40. Huang, K. C., Dinno, M. A., Gelbart, D. R.,
Effect of diuretics on intestinal transport of electrolytes, glucose, and amino acid,
Proc Soc Exp Biol Med, 151 (1976), S. 779 - 784
41. Inagaki, C., Martinez-Maldonado, M., Schwartz, A.,
Some in vivo and in vitro effects of Ethacrynic acid on renal Na⁺, K⁺-ATPase,
Arch Biochem Biophys, 158 (1973), S. 421 - 434
42. Jacobson, E. D., Bondy, D. C., Broitman, S. A., Fordtran, J. S.,
Validity of Polyethylene glycol in estimating intestinal water volume,
Gastroenterology, 44 (1963), S. 761 - 767
43. Kahlenberg, A., Galsworthy, P. R., Hokin, L. E.,
Studies on the characterization of the sodium-potassium transport adenosine triphosphatase - II. Characterization of the acyl phosphate intermediate as an L-glutamyl- γ -phosphate residue,
Arch Biochem Biophys, 126 (1968), S. 331 - 342
44. Karbach, U.,
Der Einfluß des hydrostatischen Druckes auf die Wirkung verschiedener Sekretagoga. In vitro-Untersuchung am Ratten-colon,
Vortrag im Rahmen des DFG-Schwerpunktes "Resorption von Nahrungsstoffen", Mainz, 19.-20. 3. 1982
45. Katz, A. I., Epstein, F. H.,
Physiologic role of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase in the transport of cations across biologic membranes,
N Engl J Med, 278 (1968), S. 253 - 261
46. Klahr, S., Yates, J., Bourgoignie, J.,
Inhibition of glycolysis by Ethacrynic acid and Furosemide,
Am J Physiol, 221 (1971), S. 1038 - 1043
47. Lamb, J. F., Lindsay, R.,
Transient effects of Ethacrynic acid on Na and K movements in cultured cells,
Quart J Exp Physiol, 58 (1973), S. 345 - 355
48. Macknight, A. D. C.,
The effects of Ethacrynic acid on the electrolyte and water

contents of rat renal cortical slices,
Biochim Biophys Acta, 173 (1969), S. 223 - 233

49. Martinez-Maldonado, M., Tsaparas, N., Inagaki, C., Schwartz, A.,
Interactions of Digoxin and Ethacrynic acid with renal sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase, J Pharmacol Exp Ther, 188 (1974), S. 605 - 614
50. Nechay, B. R., Contreras, R. R.,
In vivo effect of Ethacrynic acid on renal adenosine triphosphatase in dog and rat, J Pharmacol Exp Ther, 183 (1972), S. 127 - 136
51. Nechay, B. R., Palmer, R. F., Chinoy, D. A., Posey, V. A.,
The problem of Na^+/K^+ adenosine triphosphatase as the receptor for diuretic action of mercurials and Ethacrynic acid, J Pharmacol Exp Ther, 157 (1967), S. 599 - 617
52. Petersen, K.-U., Heintze, K., Busch, L. C., Heidenreich, O.,
Effects of Ethacrynic acid on electrolyte and fluid transport by the guinea pig gallbladder, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 309 (1979), S. 287 - 294
53. Proverbio, F., Robinson, J. W. L., Whittembury, G.,
Sensitivities of (Na^+/K^+) -ATPase and Na^+ extrusion mechanisms to Ouabain and Ethacrynic acid in the cortex of the guinea pig kidney, Biochim Biophys Acta, 211 (1970), S. 327 - 336
54. Przybylski, P., Das phenolische Laxativum Bisacodyl - sein Metabolismus und seine Wirkung auf Ionenverschiebungen im menschlichen Dünndarm, Diss., Mainz 1975
55. Robinson, J. W. L.,
The difference in sensitivity to cardiac steroids of (Na^+/K^+) -stimulated ATPase and amino acid transport in the intestinal mucosa of the rat and other species, J Physiol (Lond), 206 (1970), S. 41 - 60
56. Robinson, J. W. L., Förster, H.,
Effect of Ethacrynic acid and Furosemide on the transport systems of the rat intestine, Naturwissenschaften, 55 (1968), S. 232 - 233
57. Rummel, W.,
Enterale Resorptionsvorgänge und ihre Beeinflussung, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path., 250 (1965), S. 189 - 209
58. Rummel, W.,
Biologische Membranfunktionen in Gesundheit und Krankheit - Wirkungen von Gallensäuren und Laxantien auf den mucosalen Transfer, Bull Schweiz Akad Med Wiss, 32 (1976), S. 233 - 250
59. Salimi, M., Khoyi, M. A., Dibai, M. A.,
Effect of Ethacrynic acid on guinea pig ileum, Jpn J Pharmacol, 29 (1979), S. 151 - 160

60. Skou, J. C.,
Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across
cell membrane,
Physiol Rev, 45 (1965), S. 596 - 617
61. Strombeck, D. R., Ingraham, R. C.,
Effect of diuretics on sodium and potassium transport in
the rat's ileum,
Proc Soc Exp Biol Med, 139 (1972), S. 383 - 386
62. Whalen, G. E., Harris, J. A., Geenen, J. E., Soergel, K. H.,
Sodium and water absorption from the human small intestine
- The accuracy of the perfusion method,
Gastroenterology, 51 (1966), S. 975 - 983
63. Whittembury, G. Fishman, J.,
Relation between cell Na extrusion and transtubular ab-
sorption in the perfused toad kidney: The effect of K,
Ouabain and Ethacrynic acid,
Pfluegers Arch, 307 (1969), S. 138 - 153
64. Whittembury, G., Proverbio, F.,
Two modes of Na extrusion in cells from guinea pig kidney
cortex slices,
Pfluegers Arch, 316 (1970), S. 1 - 25
65. Wingate, D. L., Sandberg, R. J., Phillips, S. F.,
Technique - a comparison of stable and ^{14}C -labelled poly-
ethylene glycol as volume indicators in the human jejunum,
Gut, 13 (1972), S. 812 - 815
66. Zins, G. R., Walk, R. A., Gussin, R. Z., Ross, C. R.,
The diuretic activity of Ethacrynic acid in rats,
J Pharmacol Exp Ther, 163 (1968), S. 210 - 215

A b k ü r z u n g s v e r z e i c h n i s

Abb.	Abbildung
Am J Cardiol	The American Journal of Cardiology
Am J Physiol	American Journal of Physiology
Arch Biochem Biophys	Archives of Biochemistry and Biophysics
ATPase	Adenosintriphosphatase
Aufl.	Auflage
Biochem J	The Biochemical Journal
Biochem Pharmacol	Biochemical Pharmacology
Biochim Biophys Acta	Biochimica et Biophysica Acta
Bull Schweiz Akad Med Wiss	Bulletin der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
Cl ⁻	Chloridionen
cm	Zentimeter
Diss.	Dissertation
Drug Ther Bull	Drug and Therapeutics Bulletin
et al.	und andere
g	Gramm
Gastroenterology	Gastroenterology
Gut	Gut
h	Stunde
Hg	Quecksilber
H ₂ O	Wasser
J Clin Invest	The Journal of Clinical Investigation
J Gen Physiol	The Journal of General Physiology
J Lab Clin Med	The Journal of Laboratory and Clinical Medicine

J New Drugs	The Journal of New Drugs
J Pharmacol Exp Ther	The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
J Physiol (Lond)	Journal of Physiology (London)
Jpn J Pharmacol	The Japanese Journal of Pharmacology
K^+	Kaliumionen
KCl	Kaliumchlorid
kHz	Kilohertz
Klin Wochenschr	Klinische Wochenschrift
l	Liter
Leber Magen Darm	Leber, Magen, Darm
m	Meter
mA	Milliampere
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mval	Millival
μg	Mikrogramm
μval	Mikroval
N	normal
Na^+	Natriumionen
NaCl	Natriumchlorid
$NaHCO_3$	Natriumhydrogencarbonat
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol	Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path.	Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie und Experimentelle Pathologie
Naturwissenschaften	Die Naturwissenschaften
N Engl J Med	The New England Journal of Medicine
o.a.	oben angegeben
Pb.	Proband
PEG	Polyäthylenglykol

Pfluegers Arch	Pfluegers Archiv. European Journal of Physiology
Physiol Rev	Physiological Reviews
Proc Soc Exp Biol Med	Proceedings of the Society for Ex- perimental Biology and Medicine
Quart J Exp Physiol	Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences
s	Standardabweichung
Scott Med J	Scottish Medical Journal
Subst.	Substanz
t	Zeit
V	Volt
Vol.	Volumen
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert

Herrn Prof. Dr. K. Ewe möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und die fürsorgliche wissenschaftliche Betreuung danken sowie Herrn Prof. Dr. R. Wanitschke für die Freundlichkeit, das Zweitgutachten zu übernehmen. Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. E. Mutschler und Herrn Dr. Stüber für die Etacrynsäurebestimmung, Herrn S. Wellek für die statistische Beratung und Frau E. Muth für ihre Hilfe bei den Laborarbeiten.

Lebenslauf

Am 24. 5. 1955 wurde ich als Tochter des Gerichtsreferendars Josef Pröbsel und seiner Ehefrau Hildgard, geb. Linck, Volksschullehrerin, in Ingelheim am Rhein geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Präsident-Mohr-Schule in Ingelheim, anschließend das Staatliche Sebastian-Münster-Gymnasium in Ingelheim, an dem ich 1974 im neusprachlichen Zweig die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich 1976, den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 1977, den zweiten Abschnitt 1979 und den dritten Abschnitt nach Beendigung des praktischen Jahres in den Städt. Krankenanstalten in Idar-Oberstein 1980 ab.

Seit dem 1. 1. 1981 arbeite ich als Stationsärztin in der inneren Abteilung des Krankenhauses St. Franziska-Stift in Bad Kreuznach.

Im April 1977 heiratete ich den Diplom-Kaufmann Bernhard Trapp; unsere Tochter Sonja wurde im Juli 1982 geboren.

Druck: I.B.Heim GmbH, Flachsmarktstrasse 28-30, 6500 Mainz

